Académie de Paris
Université Pierre et Marie Curie
FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÉTRIÈRE

30

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Louis PEROUX

né le 15 Mai 1940 à Thuilley-aux-Groseilles (Meurthe-et-Moselle)

Présentée et soutenue publiquement le 1975

MYELOME ET OSTÉOCONDENSATION

(A propos d'une observation avec revue de la littérature mondiale)

Président : Monsieur le Professeur J. CAYLA

Imprimerie Claude Bernard
35, Rue Claude Bernard, 75005 Paris
Tél. 707-73-16

Académie de Paris
Université Pierre et Marie Curie
FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÉTRIÈRE

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Louis PEROUX

né le 15 Mai 1940 à Thuilley-aux-Groseilles (Meurthe-et-Moselle)

Présentée et soutenue publiquement le 1975

MYELOME ET OSTÉOCONDENSATION

(A propos d'une observation avec revue de la littérature mondiale)

Président : Monsieur le Professeur J. CAYLA

Imprimerie Claude Bernard
35, Rue Claude Bernard, 75005 Paris
Tél. 707-73-16

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie cette thèse à ma fille MURIEL dont la séparation prolongée m'est particulièrement douloureuse.

Elle sait que mon attachement pour elle est sans partage.

oOo

A mes parents à qui je dois tant.

A mes frères et soeurs

A mes camarades de l'école communale du village de

THUILLEY-AUX-GROSEILLES

oOo

A mes camarades, Officiers de Marine

et surtout ceux des COMMANDOS MARINE
(Groupement des fusiliers-Marins Commandos)

de l'Aéronautique Navale
(flottilles d'assaut et d'interception)

A tous ceux qui vivent sur la mer.

oOo

A Monsieur le Professeur J. CAYLA

Il m'a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse et m'a guidé dans ce travail par ses conseils bienveillants.

En hommage de mon profond respect

A Monsieur le Professeur J. LOEPER

Il me donna des responsabilités d'Interne dans son service. Ses conseils me furent toujours précieux.

Qu'il daigne trouver ici l'expression de ma reconnaissance toute particulière.

Au Docteur J. RONDIER, Chef de Clinique

Il m'a inspiré le sujet de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude.

Au Professeur Agrégé J.P. CAMUS

Au Docteur J. CROUZET, Chef de Clinique

Au Docteur A.P. LECA

Leur influence a été déterminante dans le choix de ma spécialité.

A mes Maîtres,

Le Professeur D. LAPLANE

Chef de Service. Clinique des Maladies du système nerveux.
Hopital de la Salpétrière.

Le Professeur P. CERNEA

Chef de Service. Service de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale. Hôpital de la Salpétrière.

Le Professeur D. MOREL-FATIO

Chef de Service. Service de chirurgie Plastique et Réparatrice. Hôpital d'Ivry.

Le Professeur J.A. LIEVRE

Chef de service. Centre de Rhumatologie.
Hôpital La Pitié.

Le Professeur J. LOEPER

Chef de Service. Service de Médecine Interne
Hôpital La Salpétrière.

Le Professeur M. MERCADIER

Chef de Service. Service de chirurgie digestive.
Hôpital La Pitié.

Au Docteur C. DEROUESNE

Maître de Conférence

Il m'a appris la rigueur avec laquelle doit être entrepris chaque examen clinique.

Au Docteur P. LAUDENBACH

Ses qualités morales et scientifiques, son honnêteté intellectuelle restent un exemple.

Au Docteur J.M. PETITGAS

Généraliste à Pithienville - EVRE

Sa gentillesse, sa simplicité et sa compétence sont aussi un exemple dans l'exercice de la médecine praticienne.

Au Professeur Agrégé J.P. CLOT

et

au Docteur J.P. CHIGOT, Chef de Clinique

En souvenir des conférences d'Internat.

Qu'ils soient assurés de mon amitié.

A tous ceux qui me sont chers.

A tous mes amis, et en particulier à :

Pierre GUIDEZ, Avocat à la Cour

Bernard ROSEAU, Enseigne de Vaisseau

Claude et Françoise MOULINET

Annie BAYLAC

A Anne, en souvenir.

- P L A N -

I - INTRODUCTION

II - PREMIERE PARTIE - Le myélome multiple des os

A) Historique

B) Etude clinique : Rappel

1° Les signes révélateurs

2° Le tableau typique

3° Le diagnostic

. examens radiologiques

. examens biologiques

- hémogramme
- V.S.
- myélogramme
- étude des immunoglobulines
  - . dans le sang : électrophorèse, immunoélectrophorèse
  - . dans les urines
  - . deux aspects particuliers
  - . gammapathie monoclonale maligne
- autres examens

C) Evolution

D) Formes cliniques

1° formes avec atteinte viscérale dominante : complications rénales, complications neurologiques, complications pulmonaires

2° formes atypiques

3° plasmocytome solitaire

4° leucose aigüe à plasmocytes

E) Traitement

.../...

1° Thérapeutique symptomatique

2° Thérapeutique à visée curatrice

II - DEUXIEME PARTIE - Observation de Madame JE... Françoise

A) Hospitalisation du 5/XI/1973 au 9/I/1974

B) Hospitalisation du 18/XI/1974 au 10/XII/1974

C) Hospitalisation du 4/II/1975 au 6/II/1975

IV - TROISIEME PARTIE

A) Données cliniques

1° Terrain

2° Symptomatologie

B) Signes radiologiques

1° Les aires focales de condensation osseuse

2° Les zones de sclérose annulaire

3° Les spicules radiés à partir d'un foyer myélomateux

4° Les condensations diffuses plus ou moins étendues du squelette

5° les autres aspects

C) Signes biologiques

D) Données anatomo-pathologiques

E) Pathogénie de l'ostéosclérose

F) Evolution

V - CONCLUSION

.../...

- INTRODUCTION -

Si le myélome multiple des os, considéré comme classiquement rare, mais en fait relativement fréquent chez les sujets de plus de 50 ans, pose peu de problèmes dans sa forme habituelle et complète, il n'en est pas de même dans ses formes exceptionnelles ou rares. L'une d'entre elles mérite d'être individualisée, d'autant qu'elle est de connaissance relativement récente et qu'elle fut longtemps discutée et controversée. Il s'agit des myélomes avec ostéo-condensation primitive dont la littérature mondiale rapporte à peine soixante cas et auxquels est consacré ce travail.

Dans une première partie, nous rappellerons les données essentielles de cette affection maligne, pour présenter ensuite une observation que nous avons jugé légitime et intéressant de rapporter.

Dans une troisième partie, nous tenterons de définir les différents caractères cliniques, radiologiques, biologiques, anatomiques et évolutifs de cette entité au vu des différentes publications.

oOo

- PREMIERE PARTIE -

Le myélome multiple des os, ou maladie de Kahler, est une affection maligne constamment mortelle, relativement fréquente après 40 ans, caractérisée par une prolifération clonale plasmocytaire néoplasique, responsable de deux conséquences essentielles, l'une osseuse sous forme d'envahissement, puis de destruction de la moelle osseuse provoquant ainsi une ostéolyse, l'autre immunologique avec sécrétion en excès d'une globuline pathologique mais homogène alors qu'il y a diminution des immunoglobulines "normales" autant dans la classe à laquelle appartient la paraprotéine que dans les autres classes d'immunoglobulines.

HISTORIQUE

C'est Von Rustizky (1873) qui donna le nom de myélome à une variété de déminéralisation décrite par Mac Intyre (1850) dont l'aspect histologique des tissus osseux atteints et les désordres biochimiques importants, la présence dans l'urine d'une protéine précipitant entre 40° et 60° et se redissolvant à l'ébullition, avaient été publiés, le premier par Dalrymphe (1848), le second par Jones (1848). C'est à Kahler (1889) que l'on doit la première description d'ensemble de l'affection.

ETUDE CLINIQUE - RAPPEL

LES SIGNES REVELATEURS

Le patient est le plus souvent âgé entre 55 et 75 ans ; mais on connaît un cas exceptionnel d'un homme de 23 ans. Il s'agit, en général, d'un homme, plus fréquemment qu'une femme, qui vient consulter pour des douleurs osseuses ou un syndrome anémique.

Ces douleurs osseuses sont diffuses ou localisées à une zone du

.../...

rachis, du bassin ou du thorax. Elles sont intenses, diurnes et nocturnes, rebelles aux traitements, augmentées parfois à la pression. L'épisode douloureux peut être brutal correspondant alors à un tassement vertébral ou à une fracture pathologique costale ou sternale.

Le syndrome anémique est fait d'une dyspnée d'effort augmentant progressivement, pouvant même déclencher ou aggraver des crises angineuses, favoriser une décompensation cardiaque chez le sujet âgé.

Ce peut être aussi la découverte d'une V.S. très accélérée au-delà de 100 mm à la première heure associée à une protéinurie et/ou une altération isolée de l'état général, qui peut être révélatrice d'un myélome.

Enfin, la première manifestation peut être représentée par un syndrome du canal carpien ou des infections à répétition.

LE TABLEAU TYPIQUE

Il est progressivement réalisé sur un fond de douleurs osseuses sourdes, profondes, avec des périodes d'exacerbation et des phases de rémission plus ou moins longues, par l'association d'un syndrome osseux où l'examen clinique retrouve rarement, en plus des douleurs provoquées à la pression des os, des tumeurs osseuses superficielles siégeant sur les os plats (une douleur costale ou vertébrale exquise et élective peut signer une fracture spontanée), d'une altération de l'état général souvent considérable comme en témoignent l'asthénie, l'anorexie et l'amaigrissement, d'une anémie d'installation croissante avec pâleur cutanéo-muqueuse et souffle systolique d'éjection habituel.

Le reste de l'examen est habituellement normal, on ne retrouve ni adénopathie, ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

.../...

LE DIAGNOSTIC

Il est, en règle, assuré par les examens complémentaires.

1° - Les examens radiologiques pratiqués sur les zones douloureuses et complétés de clichés de tout le squelette, montrent dans la plupart des cas des anomalies caractéristiques.

- lacunes osseuses : taillées à l'emporte-pièce, arrondies, sans condensation périphérique, sans réaction périostée, nettes sur le crâne mais pouvant siéger aussi sur le bassin, les côtes et la partie proximale des membres.

- déminéralisation diffuse intense surtout au niveau du rachis, accompagnant ou non les lésions géodiques, ou localisée avec tassement vertébral. Le disque et les pédicules sont en général épargnés.

- d'autres lésions peuvent être rencontrées

. grosse lacune isolée faisant penser à une tumeur

. fracture spontanée électivement au sternum

. formes exceptionnelles condensantes

- enfin, cas très rares, les radios osseuses sont normales

2° - Les examens biologiques

- Hémogramme : l'examen du sang périphérique fournit des renseignements divers :

. anémie modérée en général normochrome, normocytaire, réticulocytose basse, avec un renseignement utile au diagnostic : la disposition des hématies en rouleaux, liée à la dysprotidémie ; une anémie sévère est possible, avec érythroblastémie ou aplasique.

.../...

. Le taux des plaquettes peut être normal ou modérément diminué

. Le chiffre des leucocytes peut être normal, légèrement augmenté ou abaissé, gênant ainsi la surveillance du traitement ; le pourcentage des neutrophiles est variable ; il n'est pas rare que l'on trouve sur les frottis de sang quelques plasmocytes (1 à 2 % des leucocytes). Si le myélome se transforme en leucémie à plasmocytes, leur nombre peut s'élever.

- V.S. très accélérée, en règle supérieure à 100 à la première heure, orientant vers une dysglobulinémie et faisant entreprendre simultanément l'étude du myélogramme et des immunoglobulines.

- Myélogramme : c'est l'examen décisif. La moelle est alors caractéristique de la maladie lorsqu'il existe plus de 15 % de plasmocytes parmi les éléments nucléés ; la prolifération plasmocytaire peut être plus intense et atteindre jusqu'à 90 % des éléments.

Ces cellules en excès sont des plasmocytes immatures (proplasmocytes, plasmoblastes), d'une basophilie très intense, de taille variable ou notablement dystrophiques avec anomalies cytoplasmiques et nucléaires (chromatine nucléaire plus finement réticulée, présence de nucléoles, et même cellules multinuclées). Mais tous les cas de myélomes ne sont pas aussi typiques : les plasmocytes peuvent être normaux et leur nombre à la limite supérieure de la normale entre 5 et 10 %. Il convient alors d'étudier attentivement la dystrophie de ces cellules, de multiplier les ponctions osseuses et pratiquer une biopsie médullaire au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure ; en effet, la prolifération se faisant en îlots disséminés, la moelle peut paraître normale aux lieux de ponction, habituels et ne pas faire la preuve de

.../...

l'infiltration plasmocytaire.

Au total, l'intégrité de certains secteurs médullaires explique que l'affection ne soit pas révélée à la première ponction.

Il est fréquent d'observer des cellules renfermant des inclusions cytoplasmiques, parfois volumineuses et basophiles ("grape cells ") parfois petites et azurophiles ; elles correspondent vraisemblablement à des cristaux de protéines. Enfin, il existe des cas exceptionnels de myélomes à cellules de Mott (" morular cells"), plasmocytes dont le protoplasme est creusé de nombreuses cavités arrondies, à l'emporte-pièce.

A la biopsie médullaire, l'histologiste retrouve sur les fragments de moelle osseuse une population homogène de plasmocytes dont nous avons vu les caractères cytologiques. En cas d'examen d'une tumeur osseuse, le fragment prélevé permet généralement d'observer une intense ostéolyse.

- Etude des immunoglobulines

1) dans le sang

. l'électrophorèse sérique indique une hyperprotidémie à 80 - 100 g/l et la présence dans la zone de migration des béta ou gamma globulines d'une densification localisée traduite par un pic élevé à base étroite témoignant de la présence d'un constituant anormal, globuline quantitativement pathologique mais homogène.

. l'immunoélectrophorèse permet alors de l'identifier. Il s'agit le plus souvent d'immunoglobulines appartenant aux Ig G (57,6 %), aux Ig A (30,3 %), plus rarement aux Ig D (0,5 %) et aux Ig E. En présence d'un antisérum

.../...

humain total polyspécifique, cet examen indique un arc de précipitation anormal caractéristique de l'une des immunoglobulines. Si l'identification est difficile, on a alors recours aux antisérums monospécifiques anti Ig G, anti Ig A,.... qui indiquent un arc de précipitation pathologique : épaississement localisé, déformation de la ligne avec, parfois, dédoublement. Deux autres données - à côté du caractère monoclonal - sont quasi-constantes : la diminution des autres immunoglobulines et un taux de "paraprotéine" supérieur à 20 g/l. Il est légitime de pratiquer une immuno-électrophorèse pour rechercher une élévation sérique des chaînes légères : on trouve une augmentation diffuse d'une catégorie des chaînes légères, ce qui conduit à l'examen des urines.

2) dans les urines

L'immunoélectrophorèse des urines met en évidence ces mêmes chaînes légères Kappa ou Lambda, les premières étant plus fréquemment rencontrées, et qui sont à l'origine du phénomène de Bence-Jones : protéinurie thermo-soluble. Elles expliquent le risque de lésions glomérulaires par précipitation intra-glomérulaire de ces chaînes légères lors d'une déshydratation, d'une hypercalcémie ou d'une U.I.V. tout simplement

3) deux aspects particuliers

. la maladie des chaînes légères qui représentent 10 % des cas de myélomes ; en raison de leur faible poids moléculaire, elles passent dans les urines et ne sont pas décelables dans le sérum.

. les myélomes non excrétants et non sécrétants

Dans les premiers, on met en évidence par immunofluorescence "la paraprotéine" intra-cellulaire sur les plasmocytes, mais une protéolyse précoce

.../...

expliquerait son absence dans la circulation ; dans les seconds, la prolifération plasmocytaire est isolée et son stigmate habituel, l'hypergammaglobulinémie est absente mais il existe une diminution des immunoglobulines.

4) Gammapathie monoclonale maligne semble être un terme préférable à paraprotéinémie ; en effet, la protéine sécrétée est normale qualitativement par sa structure et par son activité ; certaines immunoglobulines myélomateuses possédant, en effet, des activités anti-streptolysines, anti-héparine, voire antilipoprotéines. Ce qu'il faut retenir, c'est l'identité de toutes ces molécules entre elles. Dans un sérum normal, les Ig G sont très hétérogènes, surtout au niveau de leur fragment F ab, les molécules d'une "paraprotéine" à Ig G sont identiques entre elles. Récemment, on a pourtant admis la possibilité de myélome plasmocytaire "monoclonal" à deux Ig G dont les chaînes lourdes étaient antigéniquement identiques alors que leurs chaînes légères différaient par leurs parties constantes, lambda pour l'une, kappa pour l'autre et par leurs parties variables. Quoiqu'il en soit, il semblerait qu'un seul clone soit à l'origine de la prolifération maligne.

- Autres examens
  - . cryoglobulinémie (5 % des cas environ)
  - . hypercalcémie traduite cliniquement par soif, obnubilation, troubles digestifs
  - . hyperuricémie secondaire
  - . hémostase (trouble de la fonction des plaquettes)
  - . recherche d'une insuffisance rénale, d'une amylose

EVOLUTION

Elle est toujours défavorable, en moyenne en 2 à 4 ans.

.../...

Sous l'effet des traitements actuels, il y a sédation incomplète des douleurs ; l'envahissement médullaire par les plasmocytes et le taux de la "paraprotéine" diminuent. L'évolution se poursuit alors jusqu'aux complications terminales.

- infections récidivantes bactériennes, virales et mycosiques parfois très sévères, les plus fréquentes étant les infections pulmonaires. Sont en cause : la baisse des immunoglobulines normales et la chimiothérapie.

- pancytopénie par prolifération des plasmocytes ou iatrogène (chimiothérapie).

- amylose, surtout rénale, cardiaque, nerveuse et articulaire, secondaire à la "paraprotéine"

- hypercalcémie, due à l'ostéolyse et pouvant déboucher sur le coma avec ses complications propres, rénales et cardiaques

- néphrite tubulo-interstitielle chronique avec possibilité d'accidents anuriques aigus; l'insuffisance rénale est de pathogénie non univoque: filtration de chaînes légères, infiltration plasmocytaire, amylose.

- enfin, compression médullaire

FORMES CLINIQUES

Elles sont nombreuses et nous devons citer :

Les formes avec atteinte viscérale dominante

1° les complications rénales que nous avons déjà vues et imposant l'étude de la protéinurie, l'étude des fonctions rénales et contre-indiquant absolument toute U.I.V. chez un myélomateux.

De plus, l'existence d'une insuffisance rénale conduit à réduire la posologie de la chimiothérapie.

.../...

2° les complications neurologiques fréquentes et variées

- la compression médullaire - c'est une urgence devant être dépistée avant le stade de flaccidité et traitée immédiatement ; le plus souvent due à une infiltration épidurale associée ou non à un tassement vertébral.

- les neuropathies périphériques

. soit "paramyélomateuses" : symétriques, sensitivo-motrices des membres inférieurs

. soit compressions ou infiltrations myélomateuses des gaines dont témoigne, par exemple, un syndrome du canal carpien

. soit neuropathies périphériques asymétriques dues à une amylose ou à une cryoglobulinémie.

- les comas dûs à un syndrome "d'hyperviscosité sanguine", rares, et qu'une plasmaphérèse d'urgence peut parfois guérir.

3° les manifestations pulmonaires, plus souvent le fait, nous l'avons vu, d'infections que d'infiltrations spécifiques.

4° l'association à une amylose est fréquente, plus souvent cardio-vasculaire, cutanéo-muqueuse, articulaire qu'hépatosplénique.

FORMES ATYPIQUES

1° avec V.S. peu accélérée

C'est le fait de myélomes à chaînes légères où, seules, l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des urines permettent le diagnostic en mettant en évidence le composant anormal

. de myélomes non sécrétants

. de la présence d'une cryoglobuline responsable d'un

.../...

syndrome de Raynaud et d'un purpura.

2° formes rares

. myélomes à Ig E, à Ig D et Ig M

. myélomes non excrétants

. myélomes à deux paraprotéines Ig G différant par leurs chaînes légères.

3° formes avec hyperlipémies et signes cutanés (xanthomes)

LE PLASMOCYTOME SOLITAIRE

Il est particulier par le caractère isolé, localisé de la prolifération plasmocytaire, particulier aussi par l'absence du tableau biologique caractéristique, ou son apparition tardive.

C'est une tumeur osseuse diagnostiquée histologiquement au niveau des os longs, des vertèbres et qui semble bénigne sous réserve d'une exérèse complète, sinon elle peut :

. soit évoluer comme un sarcome ou vers le myélome multiple

. soit rester longtemps isolée

LA LEUCOSE AIGUE A PLASMOCYTES avec plasmocytose sanguine qui peut représenter un mode de terminaison du myélome.

Nous ne ferons que citer les affections pouvant prêter à discussion avec le myélome, surtout si l'un des éléments essentiels manque au diagnostic.

- métastases ostéo-médullaires
- gammapathies monoclonales bénignes

.../...

- dysglobulinémies malignes
  - . maladie de Waldenström
  - . maladie des chaînes lourdes

TRAITEMENT

Il est orienté dans deux directions une fois le diagnostic formellement établi, et ainsi éliminées une gammapathie monoclonale non myélomateuse et une maladie de Waldenström.

Tous les auteurs admettent actuellement de se contenter le plus longtemps possible d'une thérapeutique symptomatique. Elle fait appel, bien sûr, aux antalgiques banaux au moment des douleurs, aux transfusions sous forme de culots globulaires afin de réparer l'anémie. La radiothérapie est un élément important du traitement lorsqu'il existe une lésion osseuse localisée, douloureuse ou compressive ; l'irradiation de l'ordre de 4.000 rads n'influe pas sur la tolérance de la chimiothérapie si elle reste localisée. Les indications d'une corticothérapie de durée limitée (jusqu'à six semaines) sont les hypercalcémies, les leucopénies ou thrombopénies par aplasie thérapeutique ; il ne faut jamais l'employer seule ou à faible dose ; à forte dose (2 mg/kg) et associée au melphalan, en cure discontinue, son efficacité est prouvée. La plasmaphérèse est indiquée en cas de manifestations hémorragiques non thrombopéniques et de syndrome d'hyperviscosité puisqu'elle permet de se débarasser d'une quantité importante de paraprotéine sérique. Enfin, l'hormonothérapie mâle améliore l'état général et permet une meilleure tolérance de la chimiothérapie.

La thérapeutique à visée curatrice est basée sur les agents alkylants, la cyclophosphamide ou le melphalan ; depuis quelques années, la

.../...

préférence est donnée au second. Employé par voie buccale, sa prescription continue à faible dose (2 mg/J) est préférable aux traitements discontinus à forte dose (0,25 mg/kg/J) pendant quatre jours consécutifs, chaque cure étant séparée par un intervalle libre de six semaines ; dans ce dernier cas, une corticothérapie à forte dose (2 mg/kg/J de prednisone) en cure de quatre jours est associée en baissant, à partir du jour cinq , la dose de moitié chaque jour. Un hémogramme complet chaque semaine est nécessaire en début de traitement ; il sera ensuite bimensuel avec un contrôle de l'état rénal chaque mois.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie est diminuée de moitié. Le traitement est interrompu si la numération formule révèle un chiffre de globules blancs inférieur à 2.500/mm^3 et celui des plaquettes inférieur à 100.000/mm^3.

Les meilleurs critères d'efficacité du traitement sont la baisse du taux de la paraprotéine sérique ou urinaire (vérifiée tous les trois mois) et l'amélioration de l'état fonctionnel du malade. Une diminution de 50 % de la globuline en excès est l'un des meilleurs tests d'efficacité.

Enfin, on peut remarquer que toutes les grandes séries de la littérature ont montré que les myélomes , non traités, avaient une médiane de survie inférieure à un an ; traités, cette médiane de survie atteint deux ans.

DEUXIEME PARTIE

Madame JE... Françoise, âgée de 79 ans, entre dans le service du Professeur CAYLA le 5 novembre 1973 pour des douleurs vertébrales dorsales localisées entre D7 et D12, de type mécanique, dont le début a été progressif depuis quelques mois et qui irradient en ceinture vers le sternum. La malade était venue en consultation huit jours auparavant se plaignant alors de l'intensité brutalement croissante de ses douleurs qui étaient - disait-elle - " plus violentes et plus tenaces". Le médecin consulté lui prescrit Tranxène 5, Anador et Dupéran, traitement semble-t-il peu efficace.

Depuis une première hospitalisation (5/XII/1971 - 26/01/1972), Madame JE... était venue régulièrement en consultation et on en dénombre pas moins de onze depuis mars 1972, justifiées semble-t-il par des douleurs mal définies au niveau du membre supérieur droit et du flanc droit, un état général peu brillant avec souvent une fatigue extrême.

L'examen clinique, à l'entrée est normal : on ne retrouve pas de douleurs à la pression des os, on ne retrouve pas de tumeur osseuse ; il n'y a pas d'anomalies cliniques des organes hématopoïétiques. L'état général est à ce moment assez bon ; mais Mme JE... dit ne pas avoir bon moral. L'examen neurologique est rigoureusement normal. Enfin, comme cette malade avait un passé ulcéreux, on relève seulement sur le plan digestif une constipation de plus en plus rebelle aux traitements ; la malade n'est pas anorexique.

Il s'agit donc d'une symptomatologie dominante à type de douleurs dorsales à recrudescence brutale depuis huit jours, sans doute causées par un tassement vertébral, chez une femme de 79 ans chez laquelle on avait la notion, lors d'une première hospitalisation, d'une V.S. très accélérée à 100 - 135, d'une hypergammaglobulinémie à 41 %, d'une paraprotéinémie monoclonale à Ig G avec diminution des autres immunoglobulines, mais sans syndrome osseux radiologique patent.

.../...

Le bilan biologique révélait, par ailleurs, en janvier 1972 :

- Hémogramme : G.R. : 3.150.000

  Hg : 10 gr

  CCM : 32, 5 %

  VGM : 98 μ^3

  TGM : 30,2 gamma

  Hématocrite : 31 %

  G.B. : 6.200

  Polynucléaires neutrophiles : 66

  " eosinophiles : 0

  " basophiles : 2

  Lymphocytes : 25

  Monocytes : 7

  Plaquettes : 240.000

- Urée : 0, 46 g/l
- glycémie : 1,05 g/l
- Uricémie : 51 mg/l avec uricurie à 0,48 g/24 h
- Cholestérol : 3,02 g/l
- Fer sérique : 70 gamma/100 ml
- Saturation de la sidérophiline : 220 gamma/100 ml
  Coefficient : 25 %
- Réaction de Waaler-Rose : négatif
- Test au latex : négatif
- Calcémie : 85 mg/l

.../...

- Phosphorémie : 33 mg/l
- Protéinurie de Bence-Jones : négative

Une ponction sternale avait été pratiquée, mais elle s'était révélée négative, les frottis ne montrant que du sang.

Une biopsie médullaire au niveau de la crête iliaque avait révélé une moelle osseuse peu abondante, riche en adipocytes et renfermant un grand nombre de plasmocytes normaux au sein de cellules hémopoïétiques normales. L'histologiste avait conclu à une plasmocytose médullaire sans autre précision. Aucun traitement du myélome n'avait été institué.

En effet, Madame JE... avait été alors hospitalisée pour une gonarthrose gauche connue depuis 1966 et une hématémèse accompagnée d'un maeléna. Dans les antécédents, on retrouvait une hystérectomie totale en 1926, une lithiase salivaire en 1950. Depuis un mois, l'amaigrissement avait été notable de l'ordre de trois kilogrammes.

En 1964, la gonarthrose s'était bilatéralisée. Lors de l'hospitalisation de fin décembre 1971 - début janvier 1972, une ponction articulaire du genou gauche qui présentait d'importants signes inflammatoires ramène un liquide trouble, citrin et très épais dont l'examen cyto-bactériologique avait fourni les renseignements suivants :

- 18.000 éléments nuclées par mm^3 : quelques ragocytes, 96 % de polynucléaires, 4 % de lymphocytes

.../...

- de nombreux microcristaux de pyrophosphates de Ca se dissolvant partiellement dans l'E D T A.

- pas de germes à l'examen direct ni aux cultures sur gélose au sang et sur milieu de Jensen.

Le compte-rendu d'hospitalisation conclut alors à une chondrocalcinose articulaire avec un accès de pseudo-goutte du genou gauche.

Le 15 décembre 1971, un T O G D est pratiqué et révèle un reflux gastro-oesophagien sans hernie hiatale, l'existence d'une opacité médio-gastrique homogène au niveau de la grosse tubérosité avec une réaction oedémateuse très importante. Après traitement (Phosphalugel, Oxyferriscorbone, Atropine), son ulcère, sans doute d'origine iatrogène, disparaît sans séquelles.

Au total, nous savons donc que lors de sa deuxième hospitalisation en novembre 1973, Madame JE... présente :

- une dysglobulinémie à Ig G d'allure monoclonale accompagnée d'une V.S. très accélérée et d'une plasmocytose médullaire mais sans signes osseux apparentés au myélome (sinon une déminéralisation plus ou moins intense avec hypocalcémie sans hypocalciurie) et sans protéinurie ni de Bence-Jones, ni à l'immuno-électrophorèse des urines.

- un ulcère gastrique guéri cliniquement et radiologiquement, mais le transit oeso-gastro-duodénal de contrôle indique des signes de gastrite.

.../...

- une chondrocalcinose articulaire du genou gauche avec des antécédents de gonarthrose bilatérale. Sous l'effet du traitement, la malade ne présente plus que quelques douleurs résiduelles et marche normalement.

Un bilan radiologique complet est entrepris et indique d'une manière plus précise qu'en novembre 1971 une déminéralisation diffuse du rachis avec tassement vertébral au niveau de D 12, L1, et L2, mais absence de géodes à l'emporte-pièce, tassements expliquant ses douleurs.

Le risque eût été de considérer la déminéralisation diffuse vertébrale comme une ostéoporose chez une femme âgée. Mais les antécédents et le bilan biologique confirme le myélome.

Le bilan hématologique donne un hémogramme sans grande signification :

- une anémie discrète à 3.750.000 GR/mm^3
- un chiffre de leucocytes normal à 5.300/mm^3 dont :
  - . 50 % de polynucléaires neutrophiles
  - . 40 % de lymphocytes
  - . 7 % de monocytes
- un chiffre de thrombocytes à 350.000

Les autres données du bilan biologique :

- taux d'Hg : 11,7 g/l
- hématocrite : 33, 4

.../...

- constantes érythrocytaires : (VMC : 88 u^3 ; TGM Hg : 30,8 gamma ; CGM Hg : 33,6 %)

- créatinémie : 13 mg/l

- protides totaux : 90 g/l

La ponction sternale avec étude du myélogramme révèle une plasmocytose médullaire à 18 % avec, cependant, des plasmocytes normaux, non dystrophiques. La biopsie médullaire au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure révèle les mêmes éléments que deux ans auparavant.

Il est intéressant de noter les différents chiffres de la V.S.:

7/9/73 :	127/135	10/12/73 :	120/125
6/11/73:	80/129	17/12/73 :	101/131
22/11/73 :	114/129	22/12/73 :	107/132
5/12/73:	108/130		

Le dosage des protides totaux donne un taux à 90 g/l.

L'électrophorèse des protéines sériques du 6/11/1973 montre un pic élevé, étroit, anormal au niveau des gamma-globulines :

. albumine : 42 %

. alpha 1 globuline : 3 %

. alpha 2 globuline : 9 %

. béta globuline : 11 %

. gamma globuline : 35 %

avec un rapport Alb/Globuline = 0,72

.../...

- l'immunoélectrophorèse confirme ce qui était déjà connu

- par contre, la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones s'avère positive, ce qui n'était pas deux ans auparavant.

- il n'y a pas de désordres patents de l'hémostase

  . pas de thrombopénie (335.000/mm^3)

  . TS Duke : 3'

  . résistance capillaire normale

  . rétraction du caillot +++

  . T C K : 33" 5/ 31" 5

  . T H : 2'15 - témoin 1'45

  . T P : 90 % et fibrinogène : 5,50 g/l

Le bilan rénal ne révèle aucune anomalie particulière :

- urée : 0,42 g/l
- créatininémie : 11 mg/l
- culot urinaire : normal
- H L M : 6.130 hématies

Le bilan phospho-calcique révèle :

- une calcémie décroissante :

  6/11/73 : 95 mg/l

  9/11/73 : 88 mg/l

  10/12/73: 87 mg/l

  21/12/73: 85 mg/l

  27/12/73 : 84 mg/l

.../...

- une calciurie/24 h normale respectivement à 129 mg/24 h et 159 mg/24 h le 13/12/74

- une phosphorémie à 33 mg°/$_{oo}$

On est donc en présence d'une hypocalcémie sans hypocalciurie ni hypophosphorémie. Nous verrons plus loin l'importance physiopathologique de cette hypocalcémie.

L'uricémie, quant à elle, est à 62 mg/l et pose le problème d'une hyperuricémie secondaire.

En résumé, c'est un bilan biologique confirmant la paraprotéinémie myélomateuse mais sans anomalies secondaires du moins pour le moment (pas d'insuffisance rénale, pas de troubles de l'hémostase).

Trois semaines après l'admission de la malade, la symptomatologie fonctionnelle s'aggrave : nette recrudescence des douleurs vertébrales qui s'exacerbent au moindre mouvement et à la toux, avec apparition de douleurs épigastriques à irradiations postérieures qui amènent un T C G D chez cette ancienne ulcéreuse. L'examen neurologique reste normal. Un traitement symptomatique puissant n'apporte pas la sédation des douleurs très intenses et continues. La mise en route d'une radiothérapie après avis et consultation du Professeur GUERIN, Service de Radio-curiethérapie de la Pitié est alors décidée après délimitation du volume-cible et centrage. Une cobaltothérapie d'une durée de quatre semaines est proposée à raison de 200 rads par séance sur la région

.../...

dorso-lombaire, soit une dose totale de 4.000 rads

L'effet de la radiothérapie est rapidement bénéfique ; progressivement, l'état général de la malade, qui ne souffre pratiquement plus, est transformé. Aucune thérapeutique à visée curatrice du myélome n'est instituée chez cette patiente qui sort du service le 9/01/1974 pour une convalescence d'un mois au "Prieuré" d'Avon.

Pendant dix mois, l'état général de Madame JE... sera satisfaisant avec néanmoins de très courtes hospitalisations de vingt quatre heures pour transfusions visant à réparer l'anémie. Brusquement, début novembre 1974, l'état de Madame JE.... s'aggrave, ce qui conduit à une troisième hospitalisation le 18 novembre 1974 pour un nouveau bilan de son myélome jusque là bien toléré.

En effet, la biologie confirme :

- une anémie actuellement intense :
  - G.R. : 2.930.000
  - taux d'hémoglobine : 8,6 gr/100 cc
  - hématocrite : 27, 6 %
- une dysprotidémie

Protides totaux : 114 g/l dont :

- albumine : 36 %
- alpha 1 globulines : 2 %
- alpha 2 globulines : 8 %

.../...

• béta globulines : 9 %

• gamma globulines : 55 %

et un rapport A/G : 0,56

Un nouveau bilan radiologique complet est pratiqué et fournit des renseignements variables. D'une part sur ce qui était connu (déminéralisation osseuse diffuse, tassements vertébraux au niveau de D12, L1, L2, pincements articulaires et ostéophytes nombreux au niveau des genoux) ; d'autre part, il apporte un renseignement inattendu (c.f. photographie jointe) ; en effet, la radio thoracique de face montre une vaste opacité de la moitié externe des champs pulmonaires supérieur et moyen droits de tonalité homogène avec des contours nets ; la radiographie de profil montre une condensation systématisée de la partie supérieure du lobe moyen droit évoquant pour les radiologues "une pneumopathie". Les tomographies précisent alors le diagnostic de plasmocytome costal à développement intra-thoracique sous forme d'une image condensante des 3è et 4è côtes droites. L'examen clinique avait révélé à ce niveau une abolition des vibrations vocales et une matité du lobe supérieur droit. La palpation du gril costal avait retrouvé une lésion osseuse douloureuse au niveau des 3è et 4è côtes. La ponction costale est cependant repoussée.

Par ailleurs, les radiographies du crâne mettent en évidence deux images de sclérose valvulaire au niveau de la voûte cranienne, l'une étant plus accentuée que l'autre.

Une gammagraphie osseuse objective plusieurs foyers, l'un au niveau de la 5è vertèbre dorsale et trois autres au niveau du gril costal, deux à droite et un à gauche.

.../...

La radiothérapie proposée par le service de pneumologie du Professeur SORS est refusée en raison de l'âge de la patiente (80 ans) et de son meilleur état clinique.

Madame JE.... sort du service le 10 décembre 1974 avec un comprimé d'Endoxan par jour et une surveillance hématologique régulière par son médecin traitant.

Moins de deux mois plus tard, le 4 février 1975, elle est de nouveau hospitalisée pour un syndrome fébrile aigu à 39° au décours d'une transfusion et pour un trouble de la conscience sans signes de localisation ni signes méningés. A son entrée, elle était oligurique avec une urée à 2,50 g, et progressivement s'est développée une insuffisance rénale aigue anurique . Simultanément, est survenu un coma convulsif avec hémiplégie gauche évoquant une hémorragie cérébrale au-dessus de toute ressource neuro-chirurgicale vraisemblablement liée à une thrombopénie à 50.000 plaquettes/mm^3. La malade décède au bout de 48 heures, anurique et sans avoir repris connaissance. De plus, une hémoculture a été positive à pneumocoques .

Post-mortem, l'anatomo-pathologiste confirme le myélome avec localisations rachidiennes (D7, D11 et S1, de L1 à L4 lésions post-radiothérapiques condensantes) et costales (C3, C4, C5 droit et C5 gauche) et sternales. La vérification anatomique précise l'insuffisance rénale, la broncho-pneumonie terminale bi-latérale et l'hémorragie cérébrale.

L'examen anatomique du plasmocytome costal fournit des

.../...

renseignements déterminants. Macroscopiquement, il s'agissait d'une masse oblongue de 20 cm de longueur englobant les 3è, 4è et 5è côtes droites, bombant en dedans vers la plèvre (non franchie) et diffusant vers les parties molles à l'extérieur. A la coupe, masse molle gris brunâtre centrée par les 3 côtes droites dont la structure sauf au centre de la masse, est conservée. Toutefois, vers l'extérieur au sein du "fuseau", présence d'une ossification périostique en larges arceaux assez analogue à une réaction périostique "en feux d'herbe" d'un ostéosarcome. Microscopiquement, l'histologiste retrouvait une infiltration plasmocytaire à caractère tumoral (nombreuses irrégularités nucléaires) avec des plasmocytes bien différenciés et une ostéosclérose au niveau des côtes.

oOo

TROISIEME PARTIE

Cette observation de myélome est caractéristique aussi bien, sur le plan clinique, biologique,qu'évolutif même à son mode terminal ; seule la traduction radiologique est différente, si on exclut la déminéralisation osseuse diffuse -stigmate classique de la maladie - le tassement cunéiforme de D7, les "métastases" ostéolytiques molles, rouge foncé, au niveau de D11 et S1 retrouvées à l'anatomopathologie ; deux éléments importants sont à retenir

- la condensation homogène des 3è et 4è côtes droites

- les deux zones de densification osseuse cerclant une zone de radio-transparence sur la voûte crânienne.

En outre, il est intéressant de remarquer que le bilan phospho-calcique a mis en évidence une hypocalcémie (autour de 84 mg/l), une hypocalciurie (107 mg/24 h) mais sans hypophosphorémie et une hyperphosphatasémie alcaline à 59 UI découverte seulement lors de la dernière hospitalisation. Nous reviendrons sur la signification de ces constantes.

A la lumière de cette observation et de l'ensemble de la littérature mondiale nous allons tenter de préciser les critères cliniques, radiologiques, biologiques, histologiques et évolutifs des myélomes condensants, en insistant tout particulièrement sur ce qui peut les différencier de la forme classique.

.../...

D'emblée, il faut préciser qu'on exclut de ce cadre nosologique les formes où l'ostéocondensation n'est pas primitive, c'est à dire les cas où une ostéoformation se manifeste lors d'une maladie de Kahler à la suite de la consolidation d'un foyer de fracture, d'une chimiothérapie, et, modalité la plus fréquente retrouvée dans notre observation sur plusieurs vertèbres lombaires, après radiothérapie.

Bien entendu, les caractéristiques habituelles de la maladie, déjà rappelées dans la première partie de ce travail, ne seront pas développées.

DONNEES CLINIQUES

Ces restrictions faites, les myélomes avec ostéocondensation représentent 2,8 % de l'ensemble des plasmocytomes. Nous avons relevé en tout un peu moins de soixante cas desquels nous retenons les données suivantes.

A) TERRAIN

Tous les auteurs s'accordent généralement pour reconnaître à l'affection une prédominance masculine (7, 13, 39, 49). Or, dans les séries étudiées les myélomes avec ostéoformation se rencontrent avec une fréquence peu différente dans les deux sexes (29 cas masculins pour 25 cas féminins).

L'âge des patients correspond habituellement à celui des sujets atteints de myélome en général, c'est à dire après 50 ans.

.../...

B) SYMPTOMATOLOGIE

Nous l'avons vu dans notre observation, les signes cliniques ne se différencient pas de ceux des autres types de myélomes.

Une altération de l'état général paraît exister dans la plupart des cas dont témoignent la fatigue en général croissante, l'asthénie, l'amaigrissement qui peut être marqué.

Là aussi, les manifestations osseuses représentent l'habituel signe d'appel : douleurs plus souvent que tumeurs osseuses (côtes, crâne, sternum).

La fréquence des complications neurologiques est peu différente quelle que soit la variété du myélome. Toutefois, dans le myélome condensant qui peut être prétexte à une compression médullaire tout comme la forme commune, se rencontrent avec une particulière fréquence des neuropathies périphériques puisqu'on les retrouve dans 21 observations (1, 11, 12, 28, 36, 38, 44 à 47, 49, 56, 59, 62, 63, 65, 70) soit plus d'un tiers des cas ; sans doute, ce type de neuropathies se rencontre également au cours du tableau traditionnel du myélome, mais la pathogénie en est bien établie : infiltration myéloïde, amylose ou cryoglobulinémie. Par contre, en cas de myélome condensant, on hésite encore à se prononcer sur leur physio-pathologie qui reste mal élucidée. Cliniquement, elles réalisent essentiellement une symptomatologie de multinévrite avec paresthésies, parésies et même paralysies avec amyotrophie et perte des réflexes ostéotendineux ; néanmoins, lorsque la ponction lombaire a été pratiquée, elle a mis en évidence une dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien.

.../...

Enfin, dans les cas où un examen histologique des nerfs périphériques a été réalisé, il n'a jamais montré de dépôts amyloïdes mais des lésions dégénératrices aspécifiques à type de démyélinisation.

Faut-il prêter une valeur significative aux atteintes cutanées polymorphes (troubles de la pigmentation, xanthomes) retrouvées seulement dans cinq observations (12, 37, 44, 49, 59) de myélomes condensants ? Leur fréquence n'est pas suffisamment significative pour permettre de se prononcer.

La même réflexion s'applique aux manifestations hématologiques et aux anomalies des organes hématopoïétiques avec présence dans dix cas d'adénopathies chez des myélomateux qui avaient également une neuropathie périphérique.

Ceci dit, le seul caractère clinique vraiment singulier des myélomes condensants est la fréquente existence d'une neuropathie périphérique.

SIGNES RADIOLOGIQUES

Les images radiologiques retrouvées le plus souvent dans les myélomes condensants se répartissent en quatre groupes principaux :

- aires focales de condensation osseuse
- zones de sclérose circonscrivant une ostéolyse
- images de spicules radiés à partir d'un foyer myélomateux

.../...

PRINCIPAUX ASPECTS DES IMAGES RADIOLOGIQUES DES MYELOMES CONDENSANTS

a) aires focales de condensation

b) sclérose annulaire circonscrivant une ostéolyse

.../...

- condensation diffuse sur une partie plus ou moins grande du squelette.

A) Les aires focales de condensation osseuse

Ce sont des opacités nodulaires plus ou moins étendues, de densité homogène, de forme arrondie ou ovalaire, aux limites nettes ou parfois imprécises, de nombre variable, mais dans certains cas multiples et disséminés sur de nombreux os auxquels elles confèrent un aspect moucheté. A hauteur des foyers d'ostéodensification, les travées osseuses sont normalement orientées, mais très épaissies.

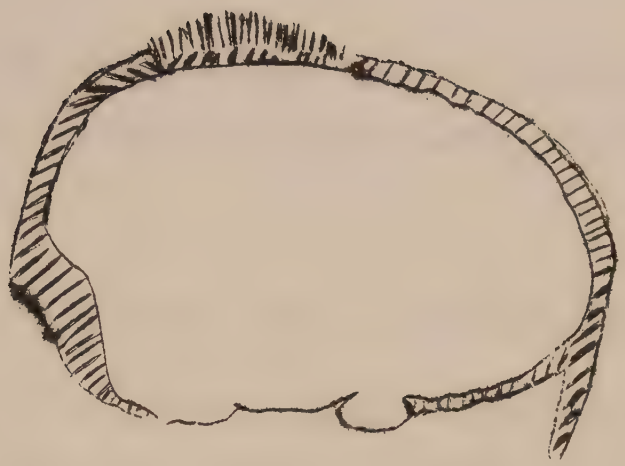
Sur l'ensemble des observations colligées, on retrouve ce type de lésions dans dix-neuf d'entre elles (5, 7, 11, 16, 27, 29, 32, 33, 36, 42, 44, 46, 63, 68, 69, 71). Les os les plus touchés sont le bassin et le rachis, surtout dans son segment lombaire, et accessoirement le fémur, les côtes, mais pratiquement jamais le crâne.

B) Les zones de sclérose annulaire

Il s'agit d'une bande plus ou moins large de densification osseuse périphérique circonscrivant une zone radio-transparente réalisant ainsi une image en anneau d'ailleurs unique ou multiple chez le même malade.

Ces images sont retrouvées dans six observations (1, 12, 23, 33, 38, 44, 45) touchant par ordre de fréquence le bassin, le rachis, l'omoplate

.../...



c) spicules réalisant un aspect en "feu d'herbes"

d) condensation diffuse

le fémur, les côtes et le sternum. Il faut ajouter un huitième cas constitué par notre observation où des lésions de ce type sont retrouvées sur la voûte crânienne.

C) Les spicules radiés à partir d'un foyer myelomateux

Le plus souvent on les trouve sur une tumeur osseuse à partir de laquelle ils se développent perpendiculairement réalisant ainsi l'aspect en "feu d'herbe", singulièrement proche de celui des ostéosarcomes. Neuf observations en font état (12, 15, 31, 52, 59, 73) aux dépens du crâne ou du sternum. A propos de cet aspect, il est intéressant de signaler que l'allure macroscopique de la lésion costale retrouvée dans notre cas, a inspiré à notre anatomo-pathologiste (Professeur CHOMETTE) le réflexion suivante : "présence d'une ossification périostique en larges arceaux assez analogue à une réaction périostique "en feu d'herbe" d'un ostéosarcome". Toutefois, radiologiquement, nous l'avons classée dans le chapitre suivant.

D) Les condensations diffuses plus ou moins étendues du squelette

Sous forme d'une ostéodensification homogène de l'ensemble d'un ou plusieurs os, densification qui est le stigmate d'un épaississement des travées osseuses sans que leur structure et leur orientation ne soient bouleversées, sans aussi déformation ou hypertrophie des os atteints, exception faite de notre cas personnel et de celui de KURAI qui signale un élargissement de L3.

.../...

Vingt sept observations de myélome condensant mentionnent ce type d'image radiologique , treize fois accompagnée d'une ou plusieurs zones d'ostéolyse frappant d'autres pièces osseuses et douze fois isolée (15,22,32, 33, 34, 39, 42, 43, 47, 54, 61, 62, 72). En plus, dans ce lot de vingt cinq cas, l'aspect d'ostéo-condensation diffuse coexiste chez trois malades avec d'autres aspects comme une condensation focale (7, 32) ou comme des spicules développés à partir du foyer myélomateux (15). Les localisations habituelles de cette image de condensation diffuse sont les vertèbres, le bassin et les côtes.

Dans notre observation, sont relevées à la fois des zones d'ostéolyse (D11, S1), une zone de condensation diffuse intéressant les 3è , 4è et 5è côtes, enfin deux zones de sclérose annulaire sur le crâne.

E) Autres aspects

Signalons quelques aspects particuliers qui ne peuvent être rattachés à aucun des quatre caractères précités :

- lésions lytiques et condensantes intriquées au sein du même foyer (35, 56)
- tumeur condensée et soufflante d'une côte (44)
- stries linéaires parallèles au cortex du bassin, des côtes ou des fémurs (67)

Mais quelle que soit leur traduction radiologique, les

.../...

lésions d'ostéocondensation des myélomes sont beaucoup plus souvent pluri-focales (quarante-deux cas dont notre observation) qu'unifocales (seize cas) ; certaines d'entre elles sont même retrouvées au sein de plasmocytomes osseux solitaires (12, 35, 54, 99).

SIGNES BIOLOGIQUES

Les signes hématologiques et les anomalies protidiques étant en tous points superposables à ceux des myélomes dans leur forme habituelle, nous ne reviendrons pas sur ces données amplement détaillées dans la première partie.

Par contre, il est intéressant de revenir sur les perturbations du métabolisme phospho-calcique. La calcémie est souvent abaissée entre 82 et 94 mg/litre ce qui est inhabituel dans la maladie de Kahler, chiffre que l'on retrouve dans notre observation sauf lors de l'épisode terminal (insuffisance rénale). Dans quelques cas, elle est normale et même élevée chez quatre malades dont trois étaient simultanément porteurs de lésions ostéocondensantes et ostéolytiques (7, 24, 71). Comment expliquer cette hypocalcémie ? Théoriquement, on devrait d'ailleurs s'attendre à rencontrer les mêmes perturbations phospho-calciques que celles observées au cours des métastases ostéocondensantes puisque le processus ostéoformatif mobilise et "consomme" une plus grande quantité de sels minéraux, d'où l'hypocalcémie, l'hypophosphorémie et l'hypocalciurie. En fait, si l'hypocalcémie est fréquente, l'hypophosphorémie n'a été relevée que deux fois (15, 55) ; ailleurs, elle a toujours été normale. Quant à

.../...

l'hypocalciurie, elle n'est pratiquement jamais mentionnée, si ce n'est dans deux observations où elle se situe autour de 63 mg/24 h (55). Dans notre observation, la calciurie était à peine abaissée. Une seule observation de myélome condensant fournit une étude cinétique du métabolisme phosphocalcique qui ne révèle rien de particulier. Enfin, la phosphatasémie alcaline n'est franchement augmentée que dans six cas (1, 32, 33, 52, 71) témoignant de l'activité ostéoformatrice des ostéoblastes alors qu'elle est normale dans les formes habituelles du myélome.

DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Les renseignements apportés par l'examen histologique sont fondamentaux et souvent nécessaires au diagnostic de myélome condensant ; ils sont précisés dans vingt-quatre observations (1, 7, 10, 15, 16, 24, 32, 33, 36, 38, 44, 46, 54, 61, 71, 72).

Sur le plan macroscopique, l'os apparaît scléreux, plus ou moins blanc; très dur, avec des cavités médullaires plus petites. En général, la forme et le volume de l'os sont respectés encore qu'il soit fait état dans deux observations dont la nôtre, d'une hypertrophie osseuse.

Sur le plan microscopique, le tissu spongieux est le siège de remaniementstrès typiques. L'histologiste retrouve une infiltration plasmocytaire des espaces médullaires témoin de la prolifération des plasmocytes, laquelle peut être diffuse et en nappe, ou moins étendue, interstitielle, mêlée

.../...

à des éléments cellulaires de l'ensemble des lignées normales de la moelle ; Les plasmocytes peuvent être très différenciés, matures ou notablement dystrophiques avec des anomalies nucléaires et/ou cytoplasmiques. La trame fibrillaire de soutien est tantôt normale (55), tantôt le siège d'une myélofibrose réticulinique, semble-t-il systématisée, avec simple épaississement du réseau normal (1, 7, 36, 46). Parfois l'examen retrouve une myélofibrose collagène (71, 72) associée éventuellement à une néoostéogénèse métamorphique qui n'est jamais mentionnée en dehors de cette dernière éventualité.

L'augmentation d'épaisseur de la charpente osseuse témoigne de l'ostéosclérose qui semble résulter d'une hyperostéoïdose qui s'accompagne, ou d'un accroissement de l'activité ostéoblastique le long des travées osseuses (7, 10, 24), ou d'une activité ostéoblastique normale (3), voire amoindrie (46, 61). Les travées osseuses sont donc épaissies par appositions successives (7, 46) de substance ostéoïde plus ou moins calcifiée. Ces appositions comblent les pertes de substance des foyers de résorption ostéoclastique et sont responsables du développement d'éperons osseux à partir des territoires épargnés par cette résorption ; ces éperons s'épaississent au fur et à mesure et peuvent même se rejoindre à partir de travées juxtaposées ou proches, d'où le morcellement des espaces médullaires. Dans un cas (55) se trouve mentionnée l'existence de foyers ostéoclastiques détruisant l'os au niveau de la corticale, donc la coexistence d'un processus à la fois ostéolytique et ostéocondensant. Enfin, une seule

.../...

observation (32) rapporte la présence de substance amyloïde au sein de la lésion osseuse.

PATHOGENIE DE L'OSTEOSCLEROSE

Elle n'est pas élucidée jusqu'à présent. En principe, la génèse de cette ostéosclérose pourrait mettre en cause, théoriquement, plusieurs phénomènes d'une manière isolée ou simultanée :

- stimulation des ostéoblastes aux alentours de la prolifération plasmocytaire dont le résultat est une production osseuse accrue. Cette hyperactivité ostéoblastique est signalée dans plusieurs observations (55, 57) ;

- inhibition de la résorption ostéoclastique, mais ce phénomène n'a jamais été prouvé dans les myélomes condensants ;

- constitution, enfin, d'une myélofibrose pouvant induire une néoostéogénèse métamorphique, mentionnée dans quelques cas.

Il semblerait que la pathogénie de l'ostéosclérose ne soit pas similaire dans tous les cas. Parfois, les lésions osseuses paraissent, en premier lieu, ostéoplastiques (7, 33, 34, 47, 61). Parfois, l'ostéolyse paraît précéder la condensation comme si l'os limitait l'extension de l'invasion tumorale en organisant une coque scléreuse autour de la lésion (5).

.../...

D'une manière générale, on ignore pourquoi le myélome tout comme les métastases osseuses créé une ostéolyse ou une ostéocondensation. Entre autres hypothèses, on estime que les processus tumoraux à croissance lente sont plus volontiers condensants que ceux à prolifération rapide ; d'ailleurs, la chimiothérapie et la radiothérapie qui freinent l'évolution, entraînent une ossification secondaire de certaines ostéolyses. Autre hypothèse : les plasmocytes pourraient sécréter une ou des substances hormonales ou para-hormonales stimulant l'ostéogénèse comme celles rencontrées dans quelques syndromes paranéoplasiques.

EVOLUTION

Elle semble assez identique à celle des myélomes en général tant en ce qui concerne les délais de survie que les causes de décès.

Lorsque la date de décès est connue (23 cas), on constate qu'il est survenu dans des délais variables mais superposables à ceux des autres formes c'est à dire allant de quelques mois à 4 ans. Dans notre observation, la patiente est décédée après un peu plus de trois ans d'évolution (décembre 1971 - février 1975). Les causes de décès les plus fréquemment signalées (20 observations) sont les infections (9 observations) réparties en 7 pneumopathies bilatérales et 2 méningites purulentes, une cachexie (5 cas), une insuffisance cardiaque ou rénale (respectivement dans deux cas), un syndrome hémorragique (1 cas), une insuffisance hépa-

.../...

tique (1 cas). Enfin, remarquons que la nécropsie dans notre observation a mis en évidence plusieurs causes possibles de "mort immédiate", à savoir une insuffisance rénale (néphro-hydrose et néphrite tubulo-interstitielle), une bronchopneumopathie bilatérale et une méningite purulente associée.

oOo

CONCLUSION

Les myélomes condensants forment une entité exceptionnelle mais indiscutable, même si leur existence a longtemps été controversée. Il est pourtant indispensable de les connaître afin de ne pas écarter d'emblée le diagnostic de myélome devant une image d'ostéocondensation.

Ce qui les distingue sur le plan clinique des formes courantes est leur association plus fréquente que ne le voudrait le simple hasard à une neuropathie périphérique assez voisine de celles réalisées par certains syndromes paranéoplasiques.

Sur le plan radiologique, ils réalisent des aires focales de condensation osseuse, ou des zones de sclérose annulaire circonscrivant une ostéolyse, ou encore des images de spicules radiés, ou enfin la condensation diffuse plus ou moins étendue d'une partie du squelette.

Les seules modifications biologiques qui intéressent le métabolisme phospho-calcique et qui sont observées avec une relative fréquence sont l'hypocalcémie et l'hypocalciurie, ce qui rappelle la biologie des métastases ostéocondensantes.

L'étude anatomo-pathologique des lésions osseuses est déterminante pour le diagnostic car elle révèle la coexistence d'une in-

.../...

filtration plasmocytaire des espaces médullaires et d'une ostéosclérose, laquelle résulte habituellement d'un épaississement des travées osseuses par appositions successives de substance ostéoïde plus ou moins calcifiée, et beaucoup plus rarement d'une néoostéogénèse métamorphique comportant dans certains cas une myélofibrose.

Bien évidemment, tout myélome condensant fait discuter certaines affections responsables d'une ostéocondensation, avant tout les métastases osseuses condensantes ou les ostéoses condensantes d'autres hémopathies (myélofibrose primitive, maladie de Hodgkin) et plus accessoirement la maladie de Paget, les formes condensantes de l'ostéodystrophie rénale, l'ostéose fluorée et les ostéoses condensantes génétiques.

L'intérêt de ce travail est de rappeler l'existence des exceptionnelles formes condensantes des myélomes à propos d'un cas personnel constituant le deuxième exemple de localisation de ce type sur une côte.

oOo

- BIBLIOGRAPHIE -

1 - AGUAYO A., THOMPSON D. W., HUMPHREY J.G.
Multiple myeloma with polyneuropathy and osteosclerotic lesions.
J. neurol. Neurosurg. Psychiat., 1964, 27, 562-566.

2 - AMELIN AZ. et al.
Detection of myeloma disease by the puncture diasy method
Arkhiv. Pathologie (Moskva), 1973, 35 , 69-71.

3 - AZAR, HENRY, POTTER Michael
Multiple myeloma and related disorder
Harper et Row., 1973.

4- BAILEY C.O.
Plasma cell myeloma of the humerus treated by roentgen radiation. Report of a case followed seven years.
Am. J. Roentg., 1936, 36, 980-982.

5- BETOULIERES P., SIMON L.
Frome atypique condensante et prolifération de la localisation osseuse du myélome multiple.
J. Radiol. Electr., 1959, 40 , 568-571.

6- BIONDETTEI P.
Mieloma multiplo ostéoplastico
Radiol. Med. (Torino), 1952, 38 , 1076-1079.

7- BLERY M.
Les myélomes condensants. A propos de deux observations personnelles. Revue de la littérature.
Thèse Med. PARIS 1969.

.../...

8- BRUNER W.
Uber die plasmozytäre Reaction die Knochenmarks, das Plasmazytäre Myelom und das solitäre Plasmozytom.
Z. f. Chir., 1943, 257, 718-729.

9- CANALE DD Jr et all.
Use of bone marrow particle sections in the diagnosis of multiple myeloma.
American Journal of Clinical Pathology, 1974, 61 , 382-92.

10- CAVAZZUTI F., MARANI C., VECCHI G.P.
Plasmocytome associé à une ostéosclérose diffuse.
Minerva Med., 1967, 58, 4165-4169.

11- COUREY R.W.
Osteoblastic lesions of unusual nature
J. Amer. Med. Ass., 1972, 219, 377-378.

12- CROW R.S.
Peripheral neuritis in myelomatosis
Brit. Med. J., 1965, 2, 802-804.

13- DAHLIN D.C.
Bone tumors general aspects and date on 3.897 cases.
Thomas Edit. Springfield 2 nd Edition, 1967.

14- DAWSON W.B.
Reparation sclérotique de lésions myélomateuses des os après chimiothérapie
Clin. Radiol., 1968, 19, 323-326.

15- ENGELS E.P., SMITH R.C., KRANTZ S.
Bone sclerosis in multiple myeloma.
Radiology, 1960, 75 ,240-245.

.../...

16- EVISON G., EVANS K.T.
Bone sclerosis in multiple myeloma
Brit. J. Radiol., 1967, 40 , 81-89.

17- GALGANO A.R.
Unusual features of multiple myeloma
A.J. Roentgen, 1955, 74 , 304-314

18- GETAZ et al.
Osteosclerotic myeloma with peripheral neuropathy.
South African Medical Journal, Capetown, juin 1974, 48 (29), 1246-50

19- GHOSA M.L., et al.
Unusual cases of myelomatosis.
Scandinavian Journal of Haematology, 1974, 12 , 147-154.

20 - GODEAU P., HERREMAN G., DERRIDA J.P. et al.
Multinévrite et cardiomyopathie au cours d'un myélome avec amylose.
Annales de médecine interne - Paris 1974, 125, 4 , 391-394.

21- GOLDBERG M.E.
Sean conference : painful ribs
Minnesota Medicine, 1974, 57 , 403-404.

22- HAMILTON FAIRLEY G., JACKSON D.C., MC DONALD P.
Osteosclerosis in myelomatosis
Brit. J. Radiol., 1964, 37 , 852-855.

23- HIMMELFARB E. et al.
Unusual roentgenographic presentations of multiple myeloma. Report of three cases.
British Journal of Radiology, 1975.

24- HOLDER J.
Uber das Vorkommen osteoplastischer Knocherveranderungen bei der Kapelschen Krankeit
Schweiz. Mes. Wsch., 1958, 88 , 1065-1067.

.../...

25- HOLTGRAVE E. et al.
Ein Kasinstischer Beitrag zur Klinik der Plasmozytoms
Schweizenische Monatsschrift für Zahnheilkunde Zurich, 1973, 83, 1274.

26- HUTCHINSON et al.
X ray of the mouth
Journal of the Tennessee Medical Association (Nashville), 1973, 66, 943.

27- KANTIN AV. et al
Some aspects of the X-ray diagnosis and pathomorphology of myeloma disease.
Voprosy onkologic, Leningrad, 1975, 20, 16-19.

28- KITOVANF et al.
Clinical course of osteoneutral form of myeloma.
Terapevtichieskie Arkhiv., 1974, 46 (8), 143-145.

29- KOHLER L.M., LAUR A.
Osteosklerose bei plasmozytom Bericht uber einen fall
Fortschr. Röntgenstr., 1950, 72, 714-717.

30- KRAININ P., D'ANGIO C.J., SMELIN A.
Multiple myeloma with new bone formation.
Arch. Intern. Med., 1949, 84, 976-982.

31- KREMER H.
Reaktive Hyperostosen bein Myelom.
Fortsch. Rontgenstr., 1959, 90, 269-270.

32- KURAI J.
Hyperostose unde sklerotisation verar sachendes myeloma multiplex
Fortsch. Röntgenstr., 1964, 101, 296-301.

.../...

33- LANGLEY G.R., SABEAN H.B., SORGER K.
Sclerotic lesions of bone in myeloma.
Canada Med. Ass., 1966, 94 , 940-946.

34- LESSEN VAN H., GELLISEN K.
Plasmacellulare Retikulose und osteosklerose.
Z. Kresbsforsch., 1961, 64 , 200-207.

35- LEWIN H., STEIN J.M.
Solitary plasma cell myeloma with new bone formation.
Amer. J. Roentgen., 1958, 79, 630-637.

36- LOWBEER L.
Multiple myeloma with osteosclerosis.
Amer. J. Clin. Path., 1969, 52 , 757.

37- MAIZE J.C. et al.
Xanthoma dissemination and multiple myeloma.
Archives of Dermatology, Chicago, 1974, 110 (5), 758-761.

38- MANGALIK A., VELIATH A.J.
Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. A case report.
Cancer., 1971, 28 , 1040-1045.

39- MATHEWS J.W. et al.
Osteoblastic multiple myeloma.
Southern Medical Journal - Birmingham, 1974, 67 , 318.

40- MAURER H.J.
Sklerotische Wirbelveränderungen bei einein Plasmozytom.
Fortscht Röntgenstr., 1958, 89 , 114-119.

41- MESZAROS W.T.
The many facets of multiple myeloma.
Seminars in Röentgenology, 1974, 9 , 219-228.

.../...

42- MEYER J.E. et al.
"Solitary" myeloma of bone : a review of 12 cases.
Cancer., 1974, 34 , 438-440.

43- MITAL O.P. et al.
Intrathoracic myelomatosis : a case report.
Indian Journal of chest Diseases, 1974, 16, 119-120.

44- MORLEY J.B., SCHWIEGER A.C.
The relation between chronic polyneuropathy and osteosclerotic myeloma.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1967, 30 , 432-442.

45- MUNCY G.R. et al.
Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma.
New England Journal of Medicine, 1974, 291 (20), 1041-16

46- NATHANSON L., SCHILLER A.L.
Case records of the Massachussetts general hospital. Peripheral neuropathy, with osteoblastic lesions.
New England Journal of Medicine, 1972, 287, 138-143.

47- ODELBERG, JOHNSON O.
Ostoosclerotic changes in myelomatosis.
Acta Radiol., 1959, 52, 139-144.

48- OLMER J., MONGIN M., MURATORE R.
Myélomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines.
Masson Edit., Paris, 1961.

49- PAINE C.J. et al.
Diverse clinical expression of multiple myeloma atypical presentations.
American Journal of the Medical Sciences - Philadelphie, 1974, 267, 99-129.

50- PANAHI F. et al.
Articular amylosis : first sign of Kahler's disease in a 23 year old man.
Revue de rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires, Paris, 1972, 39 (5), 395-196.

.../...

51- PAPAGNI L.
Radiological pictures of bones plasmocytoma.
Minerva Medica, 1973, 64, 2893- 2920.

52- PORTER E.C.
Osteogenese in multiple myeloma. Report of a case.
Radiology, 1961, 76, 457-458.

53- PURANAN J. et al.
Strontivur - 85 profile counting of spine in multiple myeloma.
Blut. Munich, 1974, 29 (5), 351, 356.

54- ROBERTS M. et al.
Solitary sclerosing plasma-cell myeloma of the spine.
Journal of neurosurgery, Chicago, 1974.

55- RONDIER J., SIMON F., CAYLA J., DIEBOLD J., BONTOUX D. et DELBARRE F.
Myélome et ostéocondensation. A propos de 2 observations.
Sem. Hôp. Paris, 1975, 51, N°3, 157-167.

56- RUSHTON D.I.
Peripheral sensitomotor neuropathy associated with a localized myeloma.
Brit. Med. J., 1965, 2, 203-205.

57- RYCKEWAERT A., SEZE S. de, LANHAM C., HIOCO D., MONGLIA B.
Troubles du métabolisme phospho-calcique au cours des cancers secondaires des os à forme condensante d'origine prostatique.
Sem. des Hôp., Paris, 1966, 42, 1051-1056.

58- RYPING E.L.
An unusual roentgenologic finding in multiple myeloma.
Am. J. Roentg., 1933, 35, 56-58.

.../...

59- SCHIENKER I.
Myelom und Nerven system. Uber eine bisher nicht beschriebene mit eigen - tumlichen Hautveranderungen ein hergehende polynevritis bei linem plasmazellu- larem. Myelom das Sternums.
Deutsch. Z. Nervenheilk., 1938, 147, 247-273.

60- SEZE S. de, LICHWITZ A., HIOCO D., BORDIER P., MAZABRAUD A.
Myélome avec hyperostéoblastose.
Rev. Rhum., 1961, 28, 215-226.

61- SHARNOFF J.G., BELSKY H., MELTON J.
Plasma cell leukemia or multiple myeloma with osteosclerosis.
Am. J. Med., 1954, 17 , 582-584.

62- SHALL J.M., MOXON C.P., WOOLF A.L.
Report of a clinico-pathological conference.
Bigham. Med. Rev., 1961, 20 , 546-552.

63- SINGH A. et al.
Varied pictures of multiple myeloma.
Journal of the Indian Medical Ass., 1975, 62 (10), 348-351.

64- SORELLE
Familiarita nel mieloma multiplo béta mieloma inclue
Haematologica, Pavie, 1974, 58, 565-566.

65- SOTOYOSHI E. et al.
Chronic polynevritis associated with multiple myeloma - case report and review of the literature.
Clinical neurology - Tokyo, 1973, 13, 623.

66- SULTAN C., VARET B., GOUAULT M., TEXIER J., DREYFUS B.
Myélome et ostéocondensation (discussion anatomo-clinique).
Nouv. Rev. Franc. Hémato., 1969, 9 , 435-446.

.../...

67- TUBOKU, METZGER A.F.
Plasmocytoma with unusual radiological findings in the bones.
Brit. J. Radiol., 1961, 34 , 529-530.

68- VANDEN-DORP F., DUBOIS R., MARGERIN M.
Sur un cas de myélome multiple à forme condensante.
J. Radiol., Electr., 1962, 43, 414-417

69- VERDIER J.M. et al.
Triple association pelvispondylite, Paget et myélome.
Revue Rhumat. des maladies ostéoarticulaires, 1974, 41, 353-356.

70- VICTOR M., BANKER B.Q., ADAMS R.D.
The neuropathy of multiple myeloma.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 1958, 21, 73-88.

71- VIDEBAEK A.
Unusual cases of osteomyelosclerosis.
Acta Med. Scand., 1956, 153 , 459-465.

72- WIEDERMANN B., KRE C., SOYKA O., VYKYDAL J.
Plasmocytome avec ostéosclérose généralisée.
Folia Haemat., 1966, 86 , 47-69.

73- YENTIS I.
Radiological aspects of myelomatosis.
Clin. Radiol., 1961, 12 , 1 - 7.

oCo

A Isabelle et Jocelyne,

secrétaires médicales,

qui m'ont aidé si gentiment dans la réalisation de ce travail.

Tous mes remerciements aux Laboratoires SANDOZ
(14, Boulevard Richelieu - 92505 - RUEIL MALMAISON)

oOo